

1. НАИМЕНОВАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

Феварин, 50 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой.

Феварин, 100 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой.

2. КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ

Действующее вещество: флувоксамин

Феварин, 50 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

Каждая таблетка содержит 50 мг флувоксамина (в виде флувоксамина малеата)

Феварин, 100 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

Каждая таблетка содержит 100 мг флувоксамина (в виде флувоксамина малеата)

Вспомогательные вещества, наличие которых надо учитывать в составе лекарственного препарата:
маннитол.

Полный перечень вспомогательных веществ приведен в разделе 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой.

Феварин, 50 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

Круглые, двояковыпуклые, от белого до почти белого цвета таблетки, покрытые пленочной оболочкой, с риской на одной стороне таблетки и гравировкой 291 с обеих сторон от риски.

Феварин, 100 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

Овальные, двояковыпуклые, от белого до почти белого цвета таблетки, покрытые пленочной оболочкой, с риской на одной стороне таблетки и гравировкой 313 с обеих сторон от риски.

4. КЛИНИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ

4.1. Показания к применению

Препарат Феварин показан к применению у взрослых при:

- депрессиях различного генеза.

Препарат Феварин показан к применению у взрослых и детей в возрасте от 8 лет при:

- обсессивно-компульсивных расстройствах.

4.2. Режим дозирования и способ применения

Депрессии

Рекомендуемая стартовая доза для взрослых составляет 50 или 100 мг (однократно, вечером).

После 3–4 недель от начала терапии доза должна быть пересмотрена и скорректирована в

соответствии с клиническим опытом применения препарата. Рекомендуется постепенное повышение дозы до уровня эффективной.

Эффективная суточная доза, составляющая обычно 100 мг, подбирается индивидуально в зависимости от реакции пациента на лечение. Суточная доза может достигать 300 мг. Суточные дозы свыше 150 мг рекомендуется распределять на 2 или 3 приема. Следует соблюдать меры предосторожности в индивидуальном порядке при подборе минимальной эффективной поддерживающей дозы.

В соответствии с официальными рекомендациями Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) лечение антидепрессантами следует продолжать, по крайней мере, в течение 6 месяцев ремиссии после депрессивного эпизода. Для профилактики рецидивов депрессии рекомендуется принимать по 100 мг препарата Феварин один раз в сутки, ежедневно.

Обсессивно-компульсивные расстройства (ОКР)

Рекомендуемая стартовая доза для взрослых составляет 50 мг препарата Феварин в день в течение 3–4 дней. Эффективная суточная доза составляет, как правило, от 100 до 300 мг. Дозу следует повышать постепенно до достижения эффективной суточной дозы, которая не должна превышать 300 мг у взрослых. Дозы до 150 мг можно принимать однократно в сутки, желательно вечером. Суточные дозы свыше 150 мг рекомендуется распределять на 2 или 3 приема.

При хорошем терапевтическом ответе на препарат лечение может быть продолжено при помощи индивидуально подобранной суточной дозы. Если улучшение не будет достигнуто через 10 недель, то лечение флувоксамином следует пересмотреть. До сих пор не было организовано системных исследований, которые могли бы ответить на вопрос о том, как долго может проводиться лечение флувоксамином, однако обсессивно-компульсивные расстройства носят хронический характер, и поэтому можно считать целесообразным продление лечения флувоксамином сверх 10 недель у пациентов, хорошо ответивших на этот препарат. Следует соблюдать меры предосторожности в индивидуальном порядке при подборе минимальной эффективной поддерживающей дозы. Периодически необходимо заново оценивать необходимость в лечении. Некоторые клиницисты рекомендуют проведение сопутствующей психотерапии у пациентов, хорошо ответивших на фармакотерапию. Долгосрочная эффективность (более 24 недель) не была подтверждена.

Синдром отмены после прекращения применения флувоксамина

Необходимо избегать резкой отмены препарата. При прекращении лечения флувоксамином следует постепенно снижать дозу в течение минимум 1–2 недель для снижения риска синдрома отмены (см. разделы 4.4, 4.8). В случае возникновения непереносимых симптомов после снижения дозы или после отмены лечения можно рассмотреть вопрос о возобновлении лечения в ранее рекомендованной дозе. Позже врач может вновь начать снижение дозы, однако более постепенно.

Особые группы пациентов

Пациенты с нарушением функции почек

Лечение пациентов с почечной недостаточностью следует начинать с низких доз под строгим врачебным контролем.

Пациенты с нарушением функции печени

Лечение пациентов с печеночной недостаточностью следует начинать с низких доз под строгим врачебным контролем.

Дети

Депрессии

Из-за отсутствия клинического опыта Феварин не рекомендуется применять для лечения депрессий у детей до 18 лет.

Обсессивно-компульсивные расстройства (ОКР)

У детей старше 8 лет и подростков данные по применению в дозе более 100 мг два раза в сутки на протяжении 10 недель ограничены. Начальная доза для детей старше 8 лет и подростков составляет 25 мг/сут на один приём, предпочтительно перед сном. Дозу следует повышать на 25 мг с учетом переносимости каждые 4–7 дней до достижения эффективной суточной дозы. Эффективная доза обычно составляет от 50 до 200 мг/сут, максимальная доза у детей не должна превышать 200 мг/сут. Суточные дозы свыше 50 мг рекомендуется распределять на 2 приема, при этом, если полученные 2 дозы неодинаковы, большую дозу следует принять перед сном.

Способ применения

Таблетки флувоксамина следует принимать внутрь, не разжевывая, запивая водой. Таблетка может быть разделена на две равные части.

4.3. Противопоказания

- Гиперчувствительность к флувоксамину или к любому из вспомогательных веществ, перечисленных в разделе 6.1.
- Одновременный прием с тизанидином и ингибиторами моноаминоксидазы (МАО) (см. раздел 4.5).

Лечение флувоксамином может быть начато:

- через 2 недели после прекращения приема необратимого ингибитора МАО;
- на следующий день после прекращения приема обратимого ингибитора МАО (например, моклобемид, линезолид).

Промежуток времени между прекращением приема флувоксамина и началом терапии любым ингибитором МАО должен составлять, как минимум, 1 неделю.

- Одновременный прием с препаратами пимозид и рамелтеон (см. раздел 4.5).
- Возраст до 18 лет при лечении депрессии различного генеза; возраст до 8 лет при лечении обсессивно-компульсивных расстройств (см. раздел 4.2, *Дети*).

4.4. Особые указания и меры предосторожности при применении

С осторожностью

Печеночная и почечная недостаточность, судороги в анамнезе, эпилепсия, пожилой возраст, пациенты со склонностью к кровотечениям (тромбоцитопения), беременность, период грудного вскармливания.

Суицид/суицидальные мысли или клиническое ухудшение состояния

Депрессия связана с повышенным риском суицидальных мыслей, самоповреждений и попыток суицида (суицидальное поведение). Этот риск сохраняется до значительного улучшения состояния. Так как улучшение может не наступить в течение первых нескольких недель лечения или дольше, пациенты должны находиться под тщательным наблюдением до появления такого улучшения. В клинической практике риск суицида может увеличиваться на ранних стадиях выздоровления.

Другие психические расстройства, для лечения которых назначают флувоксамин, также могут быть связаны с повышенным риском суицидальных действий. Кроме того, эти состояния могут сопутствовать депрессии. Поэтому пациенты с другими психическими расстройствами должны находиться под тщательным наблюдением.

Известно, что пациенты с суицидальным поведением в анамнезе или в значительной степени проявляющие суицидальное мышление перед началом лечения, имеют больший риск суицидальных мыслей или суицидальных попыток и должны тщательно наблюдаться во время лечения.

Тщательное наблюдение за пациентами, особенно имеющими высокий риск суицидального поведения, должно сопровождать лекарственную терапию, особенно на ранних ее стадиях и после изменений дозы.

Необходимо предупредить пациентов (и лиц, осуществляющих уход за ними) о необходимости отслеживать любое клиническое ухудшение состояния, суицидальное поведение или суицидальные мысли, необычные изменения поведения, и немедленно обращаться за консультацией к врачу при появлении таких симптомов.

Взрослые (от 18 до 24 лет)

Мета-анализ плацебо-контролируемых клинических исследований антидепрессантов у взрослых пациентов с психическими расстройствами выявил повышенный риск суицидального поведения при приеме антидепрессантов по сравнению с плацебо у пациентов моложе 25 лет.

Пожилые пациенты

Данные, полученные при лечении пациентов пожилого возраста и более молодых пациентов, свидетельствуют об отсутствии клинически значимых различий между обычно применявшимися у них суточными дозами. Тем не менее следует соблюдать меры предосторожности при повышении доз препарата у пожилых пациентов.

Акатизия/психомоторное возбуждение

Развитие акатизии, связанной с приемом флувоксамина, характеризуется субъективно неприятным и мучительным беспокойством. Потребность двигаться часто сопровождалась неспособностью сидеть или стоять спокойно. Развитие такого состояния наиболее вероятно в течение первых нескольких недель лечения. Увеличение дозы препарата у пациентов с такими симптомами может ухудшить их состояние.

Почечная и печеночная недостаточность

Лечение пациентов, страдающих печеночной или почечной недостаточностью, следует начинать с низких доз, и такие пациенты должны находиться под строгим врачебным контролем. В редких случаях лечение флувоксамином может приводить к повышению активности печеночных ферментов, чаще всего сопровождающемуся соответствующими клиническими симптомами, и в таких случаях Феварин должен быть отменен.

Расстройства нервной системы

Хотя в исследованиях у животных не было выявлено проконвульсивных свойств флувоксамина, необходимо соблюдать меры предосторожности при назначении препарата пациентам с судорогами в анамнезе. Следует избегать назначения флувоксамина у пациентов с нестабильной эпилепсией, а пациенты со стабильной эпилепсией должны находиться под строгим контролем. Лечение препаратом Феварин должно быть прекращено, если возникают эпилептические приступы или их частота увеличивается.

Описаны редкие случаи развития серотонинового синдрома или состояния, подобного злокачественному нейролептическому синдрому, которые могут быть связаны с приемом флувоксамина, особенно в комбинации с другими серотонинергическими и/или нейролептическими лекарственными средствами или в комбинации с бупренорфином или бупренорфином/наллоксоном. Симптомы серотонинового синдрома могут включать изменение психического состояния, лабильность вегетативной нервной системы, нейромышечные нарушения, и/или желудочно-кишечные симптомы. Поскольку эти синдромы могут привести к потенциально опасным для жизни состояниям, проявляющимся гипертермией, ригидностью мышц, миоклонусом, лабильностью автономной нервной системы с возможными быстрыми изменениями жизненно важных параметров, изменениями психического статуса, включая спутанность сознания, раздражительность, крайнее возбуждение, доходящее до делирия или комы – в таких случаях лечение флувоксамином должно быть прекращено и должно быть начато соответствующее симптоматическое лечение.

Расстройства метаболизма и питания

Как и при применении других селективных ингибиторов обратного захвата серотонина в редких случаях возможно появление гипонатриемии, обратимой после отмены флувоксамина. Некоторые случаи были вызваны синдромом неадекватной секреции антидиуретического гормона. В

основном эти случаи наблюдались у пожилых пациентов. Может быть нарушен контроль над уровнем глюкозы в крови (т.е. гипергликемия, гипогликемия, нарушение толерантности к глюкозе), особенно на ранних стадиях лечения. В случае назначения флувоксамина пациентам с сахарным диабетом в анамнезе может потребоваться коррекция дозы антидиабетических препаратов.

Наиболее часто наблюдаемым симптомом, связанным с применением флувоксамина, является тошнота, иногда сопровождающаяся рвотой. Эта нежелательная реакция исчезает, как правило, в течение первых 2 недель лечения.

Нарушение со стороны органа зрения

Сообщалось о случаях развития мидриаза при применении селективных ингибиторов обратного захвата серотонина (СИОЗС), таких как флувоксамин. Поэтому следует соблюдать меры предосторожности при назначении флувоксамина пациентам с повышенным внутриглазным давлением или пациентам группы повышенного риска острой закрытоугольной глаукомы.

Гематологические нарушения

Имеются сообщения о таких внутрикожных кровоизлияниях, как экхимозы и пурпура, а также о других геморрагических проявлениях (например, желудочно-кишечное кровотечение или гинекологическое/послеродовое кровотечение), наблюдавшихся при применении селективных ингибиторов обратного захвата серотонина. Необходимо соблюдать меры предосторожности при назначении этих лекарственных средств у пожилых пациентов и пациентов, одновременно получающих препараты, действующие на тромбоцитарную функцию (например, атипичные антипсихотические средства и фенотиазины, многие трициклические антидепрессанты, ацетилсалициловую кислоту, нестероидные противовоспалительные лекарственные препараты) или препараты, увеличивающие риск развития кровотечений, а также у пациентов с кровотечениями в анамнезе или склонных к кровотечениям (например, с тромбоцитопенией или нарушением коагуляции). СИОЗС могут увеличить риск послеродового кровотечения (см. разделы 4.6, 4.8).

Расстройства сердечной деятельности

Было отмечено увеличение риска удлинения интервала QT на электрокардиограмме (ЭКГ) и риска пароксизмальной желудочковой тахикардии типа «пируэт» при комбинированной терапии флувоксамина с терфенадином или астемизолом, или цизапридом, в связи с нарастанием концентрации последних в плазме крови. Поэтому флувоксамин не следует назначать вместе с этими препаратами. Флувоксамин может вызывать незначительное снижение частоты сердечных сокращений ЧСС (на 2–6 ударов в минуту).

Электросудорожная терапия (ЭСТ)

Опыт клинического применения флувоксамина на фоне ЭСТ ограничен, поэтому следует соблюдать меры предосторожности при проведении такой терапии.

Синдром отмены

При прекращении приема флувоксамина возможно развитие синдрома отмены, хотя имеющиеся данные доклинических и клинических исследований не выявили возникновения зависимости от лечения флувоксамином. Наиболее частые симптомы, отмеченные в случае отмены препарата: головокружение, нарушения чувствительности (включая парестезии, зрительное расстройство и ощущение удара током), нарушения сна (включая бессонницу и яркие сновидения), возбуждение, раздражительность, спутанность сознания, эмоциональная лабильность, головная боль, тошнота и/или рвота, диарея, потливость, ощущение сердцебиения, тремор и тревога (см. раздел 4.8). Большинство этих симптомов имеет слабо или умеренно выраженный характер и купируется самостоятельно, однако у некоторых пациентов симптомы могут быть тяжелыми и/или длительными. Подобные симптомы обычно возникают в течение первых нескольких дней после прекращения лечения. По этой причине рекомендовано постепенно снижать дозу флувоксамина перед полной отменой в соответствии с состоянием пациента (см. раздел 4.2).

Мания/гипомания

Следует соблюдать меры предосторожности при применении флувоксамина у пациентов с манией/гипоманией в анамнезе. При развитии у пациента маниакальной фазы следует прекратить применение флувоксамина.

Сексуальная дисфункция

СИОЗС могут вызывать симптомы сексуальной дисфункции (см. раздел 4.8). Были получены сообщения о продолжительной сексуальной дисфункции, симптомы которой сохранялись несмотря на прекращение приема СИОЗС.

Дети

Флувоксамин не должен применяться для лечения детей и подростков до 18 лет, за исключением пациентов с обсессивно-компульсивным расстройством. Из-за недостатка клинического опыта флувоксамин не следует применять для лечения депрессии у детей. В клинических исследованиях, проведенных среди детей и подростков суицидально-обусловленное поведение (суицидальные попытки и мысли) и враждебность (главным образом агрессия, оппозиционное поведение и гнев) наблюдались чаще у пациентов, получавших антидепрессант, по сравнению с получавшими плацебо. Если на основании клинической потребности решение о лечении принято, за пациентом должно быть установлено тщательное наблюдение на предмет возникновения суицидальных симптомов. Кроме того, долгосрочные данные о безопасности для детей и подростков, касающиеся роста, созревания, когнитивного и поведенческого развития, отсутствуют.

4.5. Взаимодействие с другими лекарственными препаратами и другие виды взаимодействия

Ингибиторы МАО

Флувоксамин нельзя применять в сочетании с ингибиторами МАО, включая линезолид, из-за риска развития серотонинового синдрома (см. раздел 4.3).

Влияние флувоксамина на окислительный процесс других препаратов

Флувоксамин может ингибировать метаболизм препаратов, которые метаболизируются определенными изоферментами цитохрома P450. В исследованиях *in vitro* и *in vivo* показан мощный ингибирующий эффект флувоксамина на изоферменты цитохрома P450 1A2 и P450 2C19 и в меньшей степени на изоферменты цитохрома P450 2C9, P450 2D6 и P450 3A4.

Препараты, которые в значительной степени метаболизируются этими изоферментами, при одновременном применении с флувоксамином могут иметь большие концентрации действующего вещества в плазме крови или в случае пролекарств, таких как, например, клопидогрел, – меньшие концентрации активного метаболита. Такие препараты следует назначать в минимальной дозе или снизить дозу до минимальной при одновременном применении с флувоксамином. Требуется тщательное наблюдение плазменных концентраций, эффектов или нежелательных реакций, а также коррекция дозы этих препаратов, при необходимости. Это особенно значимо для препаратов, которые имеют узкий терапевтический индекс.

Рамелтеон

При приеме препарата Феварин два раза в сутки по 100 мг в течение 3 дней перед одновременным однократным применением препарата рамелтеон в дозе 16 мг значение AUC (площадь под кривой «концентрация-время») для рамелтеона увеличилось приблизительно в 190 раз, а значение C_{max} (максимальная концентрация) увеличилось приблизительно в 70 раз по сравнению с этими параметрами при назначении одного рамелтеона.

Препараты с узким терапевтическим индексом

Пациенты, одновременно принимающие флувоксамин и препараты с узким терапевтическим индексом, подвергающиеся метаболизму одним или несколькими изоферментами цитохрома, ингибирующими флувоксамин (такие как такрин, теофиллин, метадон, мексилетин, фенитоин, карбамазепин и циклоспорин), должны находиться под тщательным наблюдением. При необходимости рекомендуется коррекция дозы этих препаратов.

Учитывая узкий терапевтический индекс пимозида и его известную способность к удлинению интервала QT, совместное применение пимозида и флувоксамина противопоказано (см. раздел 4.3).

Трициклические антидепрессанты и нейролептики

При одновременном применении флувоксамина наблюдалось повышение концентрации в плазме крови трициклических антидепрессантов (например, кломипрамин, имипрамин, амитриптилин) и нейролептиков (например, клозапин, оланзапин, кветиапин), которые в значительной степени метаболизируются изоферментом цитохрома P450 1A2. В связи с этим, если начато лечение флувоксамином, должно быть рассмотрено снижение дозы этих препаратов.

Бензодиазепины

При одновременном применении с флувоксамином бензодиазепинов, подвергающихся

окислительному метаболизму, таких как триазолам, мидазолам, алпразолам и диазепам, возможно повышение их концентрации в плазме. Дозу этих бензодиазепинов следует уменьшить на время приема флувоксамина.

Случаи повышения плазменной концентрации

При одновременном применении флувоксамина и ропинирола может повышаться концентрация ропинирола в плазме, таким образом увеличивая риск развития передозировки. В таких случаях рекомендуется контроль концентрации ропинирола или, в случае необходимости, снижение его дозы на период лечения флувоксамином и после прекращения его применения.

При взаимодействии флувоксамина с пропранололом отмечалось повышение концентраций пропранолола в плазме. В связи с этим можно рекомендовать снижение дозы пропранолола в случае одновременного применения с флувоксамином.

При применении флувоксамина в комбинации с варфарином наблюдалось значимое повышение концентраций варфарина в плазме крови и удлинение протромбинового времени.

Случаи увеличения частоты нежелательных реакций

Сообщалось о единичных случаях кардиотоксичности при одновременном применении флувоксамина и тиоридазина.

Во время приема флувоксамина концентрация кофеина в плазме может повышаться. Таким образом, пациенты, которые потребляют большое количество напитков, содержащих кофеин, должны снизить их потребление на период приема флувоксамина, если наблюдаются нежелательные реакции кофеина, такие как тремор, ощущение сердцебиения, тошнота, беспокойство, бессонница.

Флувоксамин не оказывает влияния на концентрацию дигоксина в плазме.

Флувоксамин не оказывает влияния на концентрацию атенолола в плазме.

Изофермент цитохрома P450 3A4

Терфенадин, астемизол, цизаприд, силденафил: при комбинированной терапии с флувоксамином концентрации терфенадина, астемизола или цизаприда в плазме крови могут нарастать, увеличивая риск удлинения интервала QT на ЭКГ и риск пароксизмальной желудочковой тахикардии типа «пируэт». Поэтому флувоксамин не должен назначаться вместе с этими препаратами.

Глюкоронирование

Флувоксамин не оказывает влияния на концентрацию дигоксина в плазме.

Почечная экскреция

Флувоксамин не оказывает влияния на концентрацию атенолола в плазме.

Фармакодинамические взаимодействия

В случае одновременного применения флувоксамина с серотонинергическими препаратами (такими как триптаны, трамадол, бупренорфин, бупренорфин/налоксон, СИОЗС и препараты

зверобоя продырявленного) могут усиливаться серотонинергические эффекты флувоксамина, которые могут привести к повышению риска развития серотонинового синдрома, потенциально опасного для жизни состояния (см. раздел 4.4).

Флувоксамин применялся в комбинации с препаратами лития для лечения тяжелых пациентов, плохо отвечающих на фармакотерапию. Следует отметить, что литий (и, возможно, также триптофан) усиливает серотонинергические эффекты препарата, и поэтому такого рода комбинированная фармакотерапия должна проводиться с осторожностью.

При одновременном применении непрямых антикоагулянтов и флувоксамина может увеличиться риск развития геморрагий. Такие пациенты должны находиться под наблюдением врача.

Как и при применении других психотропных препаратов, во время лечения флувоксамином пациентам необходимо воздерживаться от употребления алкоголя.

4.6. Фертильность, беременность и лактация

Беременность

Эпидемиологические данные дают основания предположить, что применение СИОЗС при беременности, в особенности на последних месяцах беременности, может повысить риск персистирующей легочной гипертензии (ПЛГ) новорожденных. Имеющиеся данные показывают, что ПЛГ возникает приблизительно в 5 случаях на 1000 рождений (в отличие от 1–2 случаев на 1000 рождений, если мать не применяла СИОЗС на последних сроках беременности).

Не рекомендуется применение флувоксамина во время беременности, за исключением случаев, когда клиническое состояние женщины указывает на необходимость его применения.

Были описаны отдельные случаи синдрома отмены у новорожденных после применения флувоксамина в конце беременности.

У некоторых новорожденных после воздействия СИОЗС в третьем триместре беременности возникали затруднения кормления и/или дыхания, судорожные расстройства, нестабильная температура тела, гипогликемия, тремор, нарушения мышечного тонуса, синдром повышенной нервно-рефлекторной возбудимости, цианоз, раздражительность, летаргия, сонливость, рвота, трудности с засыпанием и непрерывный плач, что могло потребовать более продолжительную госпитализацию.

Данные наблюдений указывают на повышенный риск (менее чем двукратный) послеродового кровотечения после приема СИОЗС в течение месяца до рождения ребенка (см. разделы 4.4, 4.8).

Лактация

Флувоксамин проникает в грудное молоко в небольших количествах. В связи с этим препарат не должен применяться в период грудного вскармливания.

Фертильность

Исследования репродуктивной токсичности у животных показали, что флувоксамин влияет на репродуктивную функцию самцов и самок, повышает риск внутриутробной гибели плода и

снижает массу тела плода в дозах, превышающих максимальные рекомендованные для человека дозы приблизительно в 2 раза. Кроме того, наблюдалось повышение частоты перинатальной смертности детенышей в пре- и постнатальных исследованиях. Значимость этих данных для человека неизвестна.

Флувоксамин не следует назначать пациентам, которые планируют беременность, за исключением случаев, когда клиническое состояние пациента требует назначения флувоксамина.

4.7. Влияние на способность управлять транспортными средствами и работать с механизмами

Феварин не оказывает или оказывает незначительное влияние на способность управлять транспортными средствами или работать с механизмами.

Феварин, назначавшийся здоровым добровольцам в дозах до 150 мг, не влиял или оказывал незначительное влияние на способность к вождению автомобиля и управление машинами и не влиял на психомоторные навыки, связанные с управлением транспортными средствами и механизмами. В то же время имеются сообщения о сонливости, отмечавшейся во время лечения флувоксамином. В связи с этим рекомендуется проявлять осторожность до окончательного определения индивидуального ответа на препарат.

4.8. Нежелательные реакции

Резюме профиля безопасности

В клинических исследованиях у пациентов, получавших терапию флувоксамином, наиболее часто встречались: анорексия, тревога, повышенная возбудимость, беспокойство, бессонница, сонливость, тремор, головная боль, головокружение, ощущение сердцебиения/тахикардия, боль в животе, запор, диарея, сухость во рту, диспепсия, тошнота, рвота, повышенное потоотделение, астения, недомогание.

Табличное резюме нежелательных реакций

Нежелательные реакции, наблюдавшиеся при проведении клинических исследований, с частотой, указанной ниже, зачастую были связаны с заболеванием, а не с проводимым лечением.

Нежелательные реакции классифицированы по системно-органному классу и распределены по частоте возникновения в следующем порядке: ($\geq 1/10$), часто ($\geq 1/100$, но $< 1/10$), нечасто ($\geq 1/1000$, но $< 1/100$), редко ($\geq 1/10000$, но $< 1/1000$), очень редко ($< 1/10000$), частота неизвестна (на основании имеющихся данных оценить невозможно).

Системно-органный класс	Часто	Нечасто	Редко	Частота неизвестна
Эндокринные нарушения				гиперпролактинемия, синдром неадекватной секреции антидиуретического гормона

Системно-органный класс	Часто	Нечасто	Редко	Частота неизвестна
Нарушения метаболизма и питания	анорексия			гипонатриемия, увеличение массы тела, уменьшение массы тела
Психические нарушения		галлюцинации, состояние спутанного сознания, агрессивность	мания	суицидальное мышление, суицидальное поведение
Нарушения со стороны нервной системы	тревога, повышенная возбудимость, беспокойство, бессонница, сонливость, тремор, головная боль, головокружение	экстрапирамидные нарушения, атаксия	судороги	серотониновый синдром, состояния подобные злокачественному нейролептическому синдрому (совокупность симптомов, таких как гипертермия, ригидность мышц, миоклонус, лабильность автономной нервной системы с возможными быстрыми изменениями жизненно важных параметров, изменение психического статуса, включая спутанность сознания, раздражительность, крайнее возбуждение, достигающее до делирия и комы), акатизия/ психомоторное возбуждение, парестезия, дисгевзия
Нарушения со стороны органа зрения				глаукома, мидриаз
Нарушения со стороны сердца	ощущение сердцебиения/ тахикардия			
Нарушения со стороны сосудов		ортостатическая гипотензия		кровотечения (например, желудочно-кишечное кровотечение, гинекологическое кровотечение, экхимоз, пурпура)

Системно-органный класс	Часто	Нечасто	Редко	Частота неизвестна
Желудочно-кишечные нарушения	боль в животе, запор, диарея, сухость во рту, диспепсия, тошнота*, рвота			
Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей			нарушение функции печени	
Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей	повышенное потоотделение	кожные реакции гиперчувствительности (включая ангионевротический отек, сыпь, зуд)	реакции фоточувствительности	
Нарушения со стороны мышечной, скелетной и соединительной ткани		артралгия, миалгия		переломы костей**
Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей				нарушения мочеиспускания (включая задержку мочи, недержание мочи, поллакиурию, никтурию и энурез)
Нарушения со стороны репродуктивной системы и молочных желез		нарушение (задержка) эякуляции	галакторея	аноргазмия, менструальные нарушения (такие как аменорея, гипоменорея, метроррагия, меноррагия), послеродовое кровотечение****
Общие нарушения и реакции в месте введения	астения, недомогание			синдром отмены препарата, включая синдром отмены у новорожденных, чьи матери принимали флувоксамин на поздних сроках беременности

* – Тошнота, иногда сопровождающаяся рвотой, является наиболее часто наблюдаемой нежелательной реакцией, связанной с лечением флувоксамином. Частота проявления, как правило, уменьшается в течение первых 2 недель применения препарата.

** – Эпидемиологические исследования, выполненные, главным образом, с участием пациентов в возрасте 50 лет и старше, показали повышение риска переломов костей у пациентов, получавших СИОЗС и трициклические антидепрессанты. Механизм повышения риска неизвестен.

*** – Данное явление было зарегистрировано для терапевтического класса СИОЗС (см. разделы 4.4, 4.6).

Описание отдельных нежелательных реакций

Синдром отмены после прекращения применения флувоксамина

Прекращение применения флувоксамина (особенно резкое) часто приводит к развитию синдрома отмены. Наиболее частые симптомы, отмеченные в случае отмены препарата: головокружение, нарушения чувствительности (включая парестезии, зрительное расстройство и ощущение удара током), нарушения сна (включая бессонницу и яркие сновидения), возбуждение, раздражительность, спутанность сознания, эмоциональная лабильность, головная боль, тошнота и/или рвота, диарея, потливость, ощущение сердцебиения, тремор и тревога (см. раздел 4.4).

Большинство этих симптомов имеют слабо или умеренно выраженный характер и купируются самостоятельно, однако у некоторых пациентов они могут быть тяжелыми и/или длительными. По этой причине, если лечение флувоксамином больше не требуется, рекомендуется постепенно снижать дозу до полной отмены препарата (см. разделы 4.2, 4.4).

Дети

В клинических исследованиях, проведенных среди детей и подростков суицидально-обусловленное поведение (суицидальные попытки и мысли) и враждебность (главным образом агрессия, оппозиционное поведение и гнев) наблюдались чаще у пациентов, получавших антидепрессант, по сравнению с получавшими плацебо. Во время 10-недельного плацебо-контролируемого исследования у детей и подростков с ОКР нежелательные реакции, такие как бессонница, астения, повышенная возбудимость, гиперкинезия, сонливость и диспепсия, чаще проявлялись у пациентов, получавших препарат, по сравнению с пациентами, получавшими плацебо. Серьезные нежелательные реакции в этом исследовании включали повышенную возбудимость и гипоманию.

Судороги у детей и подростков были зарегистрированы вне клинических исследований.

Сообщение о подозреваемых нежелательных реакциях

Важно сообщать о подозреваемых нежелательных реакциях после регистрации лекарственного препарата с целью обеспечения непрерывного мониторинга соотношения «польза – риск» лекарственного препарата. Медицинским работникам рекомендуется сообщать о любых подозреваемых нежелательных реакциях лекарственного препарата через национальные системы сообщения о нежелательных реакциях государств – членов Евразийского экономического союза.

Российская Федерация

109012, г. Москва, Славянская площадь, д. 4, стр. 1

Федеральная служба по надзору в сфере здравоохранения (Росздравнадзор)

Телефон: +7 (800) 550-99-03

Электронная почта: pharm@roszdravnadzor.gov.ru

Сайт в информационно-телекоммуникационной сети «Интернет»: www.roszdravnadzor.gov.ru

Республика Армения

0051, г. Ереван, пр. Комитаса, 49/5

«Научный Центр Экспертизы Лекарств и медицинских технологий им. Академика Э. Габриеляна»

АОЗТ

Телефон: (+374 10) 23-08-96, (+374 60) 83-00-73, (+374 10) 23-16-82

Горячая линия: (+374 10) 20-05-05, (+374 96) 22-05-05

Электронная почта: vigilance@pharm.am

Сайт в информационно-телекоммуникационной сети «Интернет»: www.pharm.am

Республика Беларусь

220037, г. Минск, Товарищеский пер., 2а

Республиканское унитарное предприятие «Центр экспертиз и испытаний в здравоохранении»

Телефон: (+375 17) 242-00-29

Сайт в информационно-телекоммуникационной сети «Интернет»: www.rceth.by

Республика Казахстан

010000, г. Астана, район Байконыр, ул. А. Иманова, 13 (БЦ «Нурсаулет 2»)

Республиканское Государственное предприятие на праве хозяйственного ведения «Национальный центр экспертизы лекарственных средств и медицинских изделий» Комитета медицинского и фармацевтического контроля Министерства здравоохранения Республики Казахстан

Телефон: +7 (7172) 235-135

Электронная почта: pdlc@dari.kz

Сайт в информационно-телекоммуникационной сети «Интернет»: www.ndda.kz

4.9. Передозировка

Симптомы

К наиболее характерным симптомам относятся желудочно-кишечные расстройства (тошнота, рвота и диарея), сонливость и головокружение. Кроме того, имеются сообщения о нарушениях сердечной деятельности (тахикардия, брадикардия, артериальная гипотензия), нарушениях функции печени, судорогах и коме.

Флувоксамин имеет широкий терапевтический индекс в отношении риска передозировки. С момента выпуска на рынок сообщения о случаях смерти, приписанные передозировке только флувоксамином, отмечались крайне редко. Наивысшая зарегистрированная доза флувоксамина, принятая одним пациентом, составила 12 г. Этот пациент был полностью излечен. Более серьезные осложнения наблюдались в случаях преднамеренной передозировки флувоксамином в сочетании

с другими препаратами.

Лечение

Специфического антидота флувоксамина не существует. При передозировке рекомендуется промывание желудка, которое должно проводиться как можно раньше после приема препарата, а также симптоматическое лечение. Кроме того, рекомендуется многократный прием активированного угля, при необходимости назначение осмотических слабительных. Форсированный диурез или диализ неэффективны.

5. ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

5.1. Фармакодинамические свойства

Фармакотерапевтическая группа: психоаналептики; антидепрессанты; селективные ингибиторы обратного захвата серотонина.

Код АТХ: N06AB08

Механизм действия и фармакодинамические эффекты

Исследования по связыванию с рецепторами показали, что флувоксамин является мощным ингибитором обратного захвата серотонина как *in vitro*, так и *in vivo* с минимальным сродством к серотониновым рецепторам. Его способность связываться с α - и β - адренорецепторами, гистаминовыми, м-холино- или дофаминовыми рецепторами незначительная.

Флувоксамин в терапевтических дозах обладает высоким сродством к σ_1 -рецепторам, действуя как их агонист.

5.2. Фармакокинетические свойства

Абсорбция

После приёма внутрь флувоксамин полностью всасывается из желудочно-кишечного тракта. Максимальные концентрации препарата в плазме крови отмечаются через 3–8 часов после приема. Абсолютная биодоступность составляет 53 % после первичного метаболизма в печени. Одновременный прием флувоксамина с пищей не влияет на фармакокинетику.

Распределение

Связывание флувоксамина с белками плазмы составляет 80 % (*in vitro*). Объем распределения – 25 л/кг.

Биотрансформация

Метаболизм флувоксамина происходит, главным образом, в печени. Хотя изофермент 2D6 цитохрома P450 является основным в метаболизме флувоксамина, концентрация препарата в плазме крови у лиц со сниженной функцией этого изофермента не намного выше, чем у лиц с нормальным метаболизмом.

Средний период полувыведения из плазмы крови, составляющий для однократной дозы 13–15 часов, несколько увеличивается при многократном приёме (17–22 часа), а равновесная

концентрация в плазме крови, как правило, достигается в течение 10–14 дней.

Флувоксамин подвергается биотрансформации в печени (главным образом, путем окислительного деметилирования) по меньшей мере до девяти метаболитов, которые выводятся через почки. Два главных метаболита обладают незначительной фармакологической активностью. Прочие метаболиты, вероятно, фармакологически неактивны.

Флувоксамин значительно ингибирует цитохром P450 1A2 и P450 2C19, умеренно ингибирует цитохромы P450 2C9, P450 2D6 и P450 3A4.

Фармакокинетика однократной дозы флувоксамина линейна. Равновесная концентрация флувоксамина выше, чем концентрация однократной дозы, и данная непропорциональность более выражена при более высоких суточных дозах.

Особые группы пациентов

Фармакокинетика флувоксамина одинакова у здоровых людей, пожилых лиц или пациентов с почечной недостаточностью. Метаболизм флувоксамина снижен у пациентов с заболеваниями печени.

Равновесная концентрация флувоксамина в плазме вдвое выше у детей (в возрасте 6–11 лет), чем у подростков (в возрасте 12–17 лет). Концентрации препарата в плазме крови у подростков сходны с концентрациями у взрослых.

6. ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

6.1. Перечень вспомогательных веществ

Маннитол

Крахмал кукурузный

Крахмал прежелатинизированный

Натрия стеарилфумарат

Кремния диоксид коллоидный

Пленочная оболочка:

Опадрай® белый 03F28509:

Гипромеллоза

Макрогол 6000

Тальк

Титана диоксид (E 171)

6.2. Несовместимость

Не применимо.

6.3. Срок годности (срок хранения)

3 года.

6.4. Особые меры предосторожности при хранении

Хранить при температуре не выше 25 °С.

6.5. Характер и содержание первичной упаковки

По 15 или по 20 таблеток в ПВХ/ПВДХ/Ал блистер. По 1, 2, 3 или 4 блистера в картонную пачку вместе с листком-вкладышем.

6.6. Особые меры предосторожности при уничтожении использованного лекарственного препарата или отходов, полученных после применения лекарственного препарата и другие манипуляции с препаратом

Особые требования отсутствуют.

7. ДЕРЖАТЕЛЬ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

Нидерланды

Эбботт Хелскеа Продактс Б.В.

Abbott Healthcare Products B.V.

С.Д. ван Хоутенлаан 36, НЛ-1381 СП Веесп

C.J. van Houtenlaan 36, NL-1381 CP Weesp

7.1. Представитель держателя регистрационного удостоверения

Претензии потребителей направлять по адресу:

На территории Российской Федерации

ООО «Эбботт Лэбораториз»

125171, г. Москва, Ленинградское шоссе, дом 16А, стр. 1

Телефон: +7 (495) 258-42-80

Факс: +7 (495) 258-42-81

Электронная почта: abbott-russia@abbott.com

На территории Республики Казахстан

ТОО «Абботт Казахстан»

050060, г. Алматы, ул. Еділ Ерғожин, дом 1, офис 90

Телефон: +7 (727) 244-75-44

Электронная почта: pv.kazakhstan@abbott.com

На территории Республики Беларусь и Республики Армения

Представительство ООО «Abbott Laboratories GmbH» (Швейцарская конфедерация) в Республике Беларусь

220073, г. Минск, 1-ый Загородный пер., д. 20, офис 1503

Телефон: (+375 17) 259-12-95

Также сообщить в Абботт о нежелательной реакции при применении препарата или о жалобе на качество можно по телефону +380 44 498 6080 (круглосуточно).

Электронная почта: pv.cis@abbott.com

8. НОМЕР РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

9. ДАТА ПЕРВИЧНОЙ РЕГИСТРАЦИИ (ПОДТВЕРЖДЕНИЯ РЕГИСТРАЦИИ, ПЕРЕРЕГИСТРАЦИИ)

Дата первой регистрации:

10. ДАТА ПЕРЕСМОТРА ТЕКСТА

Общая характеристика лекарственного препарата Феварин доступна на информационном портале Евразийского экономического союза в информационно-коммуникационной сети «Интернет» <https://eec.eaeunion.org/>